

Prevalência de condições e lesões pré-malignas em doentes candidatos a tratamento cirúrgico da obesidade

– Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina –

Ana Carlos Brites Martins Carmo Loureiro

Orientador: Prof. Doutor Ricardo Jorge Marcos-Pinto

Coorientador: Dr^a. Daniela Armanda Ferreira

Porto, junho de 2017

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, ao Professor Doutor Ricardo Marcos-Pinto e à Doutora Daniela Ferreira, gostaria de expressar toda a minha gratidão e apreço, pela disponibilidade, dedicação e apoio demonstrados na orientação deste trabalho de investigação.

À Professora Doutora Isabel Pedroto, o meu sincero agradecimento pela sugestão dada no momento de escolha do orientador.

Por último, e não menos importante, a todos aqueles que me acompanharam ao longo deste percurso, particularmente à minha família, o meu porto seguro, e aos meus amigos, com quem cresci e continuarei a crescer, e que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização desta dissertação.

RESUMO

Introdução: O adenocarcinoma gástrico representa um significativo problema de saúde, a nível mundial, apesar do decréscimo em termos de incidência e mortalidade. O subtipo intestinal desenvolve-se a partir de uma sequência de alterações histopatológicas da mucosa gástrica, que culmina no desenvolvimento do cancro gástrico. Recentemente, foram definidas atitudes clínicas que passam pela vigilância de indivíduos com um fenótipo de alterações extensas de atrofia e metaplasia intestinal. No âmbito do tratamento cirúrgico da obesidade, o *bypass* gástrico em Y de Roux é o procedimento com melhores *outcomes* e, consequentemente, o mais realizado.

Objetivos: O presente estudo visa avaliar a prevalência de condições e lesões pré-malignas, num grupo de doentes selecionado, e promover a discussão sobre o modo como a sua presença pode condicionar a realização do *bypass* gástrico.

Metodologia: No sentido de dar resposta aos objetivos propostos, foi realizado um estudo observacional descritivo transversal foi realizado. A amostra incluiu um total de 266 doentes, que realizaram uma endoscopia digestiva alta, no Hospital de Santo António, em contexto pré-operatório de cirurgia bariátrica, entre 1 de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2016. Para cada participante foram colhidos dados demográficos, clínicos, imagiológicos e laboratoriais.

Resultados: A prevalência da atrofia e da metaplasia intestinal foi de 16,2% e de 13,4%, respetivamente, tendo-se verificado que 66,4% dos pacientes apresentavam gastrite crónica. Um resultado estatisticamente significativo ($p < 0,05$) foi encontrado na avaliação da relação entre a idade ao diagnóstico e o surgimento da metaplasia extensa. Relativamente à infeção pelo *H. pylori*, obteve-se uma prevalência global de 59%. Constatou-se ainda que, do grupo de doentes já submetidos ao *bypass* gástrico, nove deles apresentavam alterações de atrofia ou metaplasia extensas, antes da cirurgia.

Conclusões: O cancro gástrico é uma neoplasia com um prognóstico sombrio, tornando-se fundamental o diagnóstico precoce das alterações pré-malignas e a sua vigilância, para que a intervenção seja efetuada atempadamente. Apesar de existirem diversas opções para ultrapassar a barreira criada pelo *bypass*, é necessário, no futuro, investigar qual delas é a mais simples, segura e fidedigna.

Palavras-chave: cancro gástrico, Portugal, *Helicobacter pylori*, condições pré-malignas, lesões pré-malignas, prevenção, *bypass* gástrico

ABSTRACT

Introduction: Gastric adenocarcinoma represents a major health problem worldwide, despite the declining incidence and mortality. The intestinal subtype develops through a sequence of histopathological events, which ends with the development of gastric cancer. Recently, clinical attitudes have been defined to facilitate the surveillance of individuals with extensive atrophy and intestinal metaplasia. In the context of bariatric surgery, the Roux-en-Y gastric bypass is the procedure with better outcomes and, therefore, the most frequently performed.

Objective: This study aims to discover the prevalence of premalignant conditions and lesions, in a selected group of patients, and promote a discussion about how their presence may influence the procedure of gastric bypass.

Methods: In order to achieve the proposed objectives, a cross-sectional study was carried out. The sample included a total of 266 patients, who underwent an upper gastrointestinal endoscopy at Hospital de Santo António, before bariatric surgery, between 1st January, 2012 and 31st December, 2016. For each participant, were collected demographic, clinical, imagiological and laboratory data.

Results: The prevalence of atrophy and intestinal metaplasia was 16.2% and 13.4%, respectively, and it was found that 66.4% of patients had chronic gastritis. A statistically significant result ($p < 0.05$) was found in the evaluation of the relationship between the age at diagnosis and the onset of extensive metaplasia. Regarding *H. pylori* infection, a global prevalence of 59% was obtained. It was also observed that, in the group of patients who already underwent gastric bypass, nine of them had the diagnosis of extensive atrophy or intestinal metaplasia, before the surgical procedure.

Conclusions: Gastric cancer is a malignancy with a poor prognosis, making early diagnosis of the precancerous changes and their surveillance critical, so that the intervention can be performed on time. Although there are several options to overcome the obstacle created by the bypass, it is necessary further investigation to analyze which one brings more benefits to the patients.

Keywords: gastric cancer, Portugal, *Helicobacter pylori*, precancerous conditions, precancerous lesions, prevention, gastric bypass

ÍNDICE

Lista de Siglas.....	v
Introdução.....	1
Materiais e Métodos.....	2
Resultados.....	5
Discussão.....	7
Referências.....	12

LISTA DE SIGLAS

IARC, *International Agency for Research on Cancer*

EDA, Endoscopia Digestiva Alta

BGYR, *Bypass Gástrico em Y de Roux*

HSA, Hospital de Santo António

CHUP, Centro Hospitalar Universitário do Porto

DEFI, Departamento de Ensino, Formação e Investigação

CES, Comissão de Ética para a Saúde

PCE, Processo Clínico Eletrónico

ESGE, *European Society of Gastrointestinal Endoscopy*

EHSg, *European Helicobacter Study Group*

ESP, *European Society of Patology*

SPED, Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva

IC, Intervalo de Confiança

EV, Endoscopia Virtual

EDB, Endoscopia de Duplo-Balão

MCD, Meio Complementar de Diagnóstico

INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma, geralmente entendido como cancro gástrico, é a quarta neoplasia mais frequente a nível mundial.^{1,2} Esta neoplasia apresenta uma marcada variação geográfica, com as maiores taxas de incidência na Ásia, Europa de Leste e América do Sul.^{1,3-5} A mesma taxa, ajustada à idade, é o dobro no sexo masculino.^{1,3-5} O cancro gástrico representa a segunda causa de morte por cancro, em ambos os sexos, em todo o mundo, ocupando o quinto lugar em Portugal.^{1,2,4} No entanto, nas últimas décadas, sofreu um decréscimo global na sua incidência e mortalidade.^{1,3-6}

A classificação de Lauren distingue dois subtipos histológicos do adenocarcinoma – intestinal e difuso. O subtipo intestinal corresponde a 50 a 70% dos casos, atingindo preferencialmente indivíduos do sexo masculino numa faixa etária mais avançada.^{1,3,4} Hoje sabe-se que este subtipo se desenvolve a partir de uma sequência de eventos percursores claramente definidos, conhecida como cascata de Correa, cascata esta que pressupõe a evolução de estádios de gastrite crónica, para condições pré-malignas (gastrite atrófica, metaplasia intestinal), lesões pré-malignas (displasia) e, por fim, carcinoma.^{1,2,6-8} Este subtipo está relacionado com fatores de risco ambientais, destacando-se a infeção pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), a dieta rica em sal e pobre em agentes antioxidantes, e o tabagismo.^{1,3}

A infeção pelo *H. pylori* é o principal fator de risco isolado, com um risco atribuível de 75%.^{1,3,5,6,9} A *International Agency for Research on Cancer* (IARC) categorizou a bactéria como carcinogénio do Grupo 1.^{3,8-10} Sendo este o fator de risco mais consistentemente envolvido no desenvolvimento do adenocarcinoma, a sua erradicação é, por consequência, a estratégia mais promissora na redução da sua incidência, tendo uma eficácia superior se implementada antes do aparecimento das alterações pré-cancerosas.⁸⁻¹¹ Com efeito, a erradicação determina a cura da gastrite crónica, condiciona uma regressão parcial da atrofia, particularmente a do corpo, e abranda a progressão da metaplasia intestinal.^{7-9,11}

Segundo as recomendações atuais, a avaliação da mucosa gástrica, via endoscopia digestiva alta (EDA) deve incluir a realização de, pelo menos, duas biópsias do antro e duas biópsias do corpo.^{1,7} A atitude clínica perante as alterações identificadas no exame histológico deve ser adaptada ao contexto do doente e à gravidade das mesmas. O controlo endoscópico da atrofia gástrica e da metaplasia está aconselhado

somente nos doentes com lesões extensas, a cada 3 anos. Relativamente à displasia, quando diagnosticada em biópsias realizadas ao acaso, se for de baixo grau, está recomendada a vigilância endoscópica dentro de 1 ano, enquanto se for de alto grau, deve efetuar-se uma reavaliação, no máximo, em 6 meses. Por outro lado, se a displasia for confirmada numa zona endoscopicamente visível, a lesão deve ser avaliada para excisão.^{1,7,11}

A atrofia gástrica está associada a um risco seis vezes superior de progressão para adenocarcinoma, sendo este proporcional à sua extensão. Acresce ainda o facto de a sua extensão determinar a presença e extensão da metaplasia intestinal.^{1,7} As taxas de progressão da atrofia e da metaplasia variam entre 0% a 1,8% e 0% a 10% por ano, respetivamente.^{2,7} Por último, a presença de displasia, particularmente a de alto grau, está associada a um elevado risco de carcinoma invasivo sincrónico, com uma taxa de progressão que pode atingir os 75 a 100%, em apenas dois anos.^{1,2,6,7}

A obesidade, condição conhecida como a epidemia do século XXI, é, atualmente, um dos mais sérios problemas de saúde pública.^{12,13} Quando a modificação do estilo de vida e/ou a farmacoterapia não são eficazes no tratamento da obesidade, avança-se para o passo seguinte – a cirurgia bariátrica. O *bypass* gástrico em Y de Roux (BGYR) é, atualmente, o procedimento mais frequentemente realizado em todo o mundo.¹⁴⁻¹⁶ Este apresenta como principal desvantagem o facto de tornar inacessível, via EDA convencional, a porção de estômago remanescente, impedindo assim a vigilância das alterações pré-cancerosas, em doentes que possuem um risco acrescido de desenvolver cancro gástrico.^{16,17}

Este trabalho de investigação visa avaliar a prevalência destas alterações e do seu principal fator de risco, num grupo de doentes selecionado, e promover a discussão sobre de que modo a sua presença pode condicionar a realização do BGYR.

MATERIAIS E MÉTODOS

O projeto foi analisado pelo Departamento de Ensino, Formação e Investigação (DEFI), pela Comissão de Ética para a Saúde (CES), pelo Gabinete Coordenador de Investigação e pelo Presidente do Conselho de Administração, do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUP), tendo obtido um parecer favorável.

População em Estudo

Com o intuito de dar resposta aos objetivos propostos, foi realizado um estudo observacional descritivo transversal. O grupo amostral incluiu um total de 266 doentes, submetidos a EDA com biópsias, no serviço de Gastrenterologia do Hospital de Santo António (HSA), do CHUP, em contexto pré-operatório de tratamento cirúrgico da obesidade, entre 1 de janeiro de 2012 a 31 de dezembro de 2016. Não foi necessária a obtenção de consentimento informado dos participantes.

Colheita de Dados

A colheita dos dados foi efetuada através da consulta do Processo Clínico Eletrónico (PCE), pelo acesso à plataforma SClínico Hospitalar, tendo sido construída uma base de dados anonimizada. Para cada participante foram colhidos dados demográficos, (idade), clínicos (tabagismo, história familiar de cancro gástrico, cirurgia bariátrica realizada ou proposta), imagiológicos (achados endoscópicos na EDA) e laboratoriais (infecção pelo *H. pylori*, condições e lesões pré-malignas). A idade considerada para cada paciente foi a do momento da realização da EDA.

A EDA foi realizada com recurso ao mesmo instrumento, um endoscópio flexível, tendo sido executada por diversos especialistas na área. No caso de intolerância à execução do procedimento, o mesmo foi remarcado e realizado posteriormente sob sedação, na presença de um anestesista. O número de biópsias realizadas seguiu as recomendações previstas na *guideline* elaborada pelas *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* (ESGE), *European Helicobacter Study Group* (EHSg), *European Society of Pathology* (ESP) e Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED), que propõe a realização de, pelo menos, duas biópsias do antro (uma da pequena curvatura e outra da grande curvatura) e duas biópsias do corpo (uma da pequena e outra da grande curvatura). Além destas, foram também realizadas biópsias adicionais de zonas consideradas suspeitas.

Relativamente aos achados endoscópicos, foram considerados os seguintes diagnósticos: sem alteração; gastropatia eritematosa; gastropatia erosiva; gastropatia úlcero-erosiva; doença ulcerosa péptica; sugestivo de gastropatia atrófica; gastropatia micronodular e nodular; pólipos gástricos. A gastropatia eritematosa e a gastropatia erosiva incluem, respetivamente, a pápulo-eritematosa e a pápulo-erosiva. A gastropatia úlcero-erosiva foi definida pela presença concomitante de gastropatia erosiva e mais do

que uma úlcera. Por sua vez, a doença ulcerosa péptica foi definida pela presença de uma única úlcera. Quanto aos pólipos gástricos, apenas foram contabilizados aqueles com características hiperplásicas ao exame histológico, por serem os que se associam à infecção pelo *H. pylori*.

No que diz respeito à infecção pelo *H. pylori*, foram considerados 2 grandes grupos – resultado positivo e resultado negativo. O primeiro incluiu todos os pacientes cujo resultado da biópsia gástrica, para pesquisa da bactéria, foi positivo e, ainda, aqueles com resultado negativo na biópsia, mas positivo em teste não invasivo (teste respiratório ou serologia) realizado mais tarde. O grupo com resultado negativo abrange, de igual forma, dois grupos, os participantes com resultado negativo na biópsia que não foram submetidos a estudo adicional e, também, aqueles com resultado negativo quer na biópsia quer no teste não invasivo.

O exame histológico foi, à semelhança da EDA, realizado por diferentes anatomopatologistas. Todos os doentes foram categorizados de acordo com a alteração mais severa, tendo sido estabelecidos os diagnósticos que se seguem: sem alteração; gastrite crónica; atrofia do antro; atrofia do corpo; atrofia extensa; metaplasia do antro; metaplasia do corpo; metaplasia extensa. O conceito “extensa” representa o atingimento simultâneo do antro e corpo, tanto para a atrofia como para a metaplasia intestinal.

Análise Estatística

Após a elaboração da base de dados, procedeu-se à análise da mesma através do software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®), versão 23, para o Windows. Em primeiro lugar efetuou-se uma análise descritiva dos dados (média \pm desvio padrão (\pm DP), frequências absolutas (número de casos) e frequências relativas (percentagem, %) e, em seguida, uma análise inferencial, com o respetivo cálculo do intervalo de confiança. Posteriormente, foi utilizada uma Regressão Logística Univariada, no sentido de avaliar a relação entre a idade e o surgimento de condições e/ou lesões pré-malignas. Valores probabilísticos (valores de p) inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

A amostra em estudo é constituída por 266 participantes, sendo que 78,2% pertencem ao sexo feminino e 21,8% ao sexo masculino, e têm idades compreendidas entre os 19 e os 73 anos, cuja média é de $42,7 \pm 10,8$ anos.

Relativamente à infeção pelo *H. pylori*, obteve-se uma prevalência global, no grupo com resultado positivo, de 59%, com intervalo de confiança (IC) a 95% de [52,8; 65,2]%. Os participantes foram divididos em três grupos consoante a idade: inferior a 30 anos (27 pacientes), dos 30 aos 50 anos (147 pacientes), e superior a 50 anos (65 pacientes). No primeiro, a infeção positiva atingiu um valor de 55.6% (IC a 95% de [36.9;74.3]%; no segundo grupo, 60.5% (IC a 95% de [52.6;68.4]%; e no último, 56.9% (IC a 95% de [44.9;68.9]%).

Dos 142 participantes para os quais se obteve informação relativa aos hábitos tabágicos, verificou-se que 25,4% eram fumadores e 12,7% ex-fumadores. Em relação à história familiar de cancro gástrico, apenas se conseguiu obter informação sobre esta variável em 28 pacientes, sendo que 28,6% (8 pacientes) apresentavam uma história familiar positiva, em parente de primeiro grau. Destes, 50% (4 pacientes) apresentavam gastrite crónica, 25% (2 pacientes) apresentavam metaplasia do antro, e 12,5% (1 paciente), metaplasia extensa.

Os achados endoscópicos e a respetiva prevalência surgem apresentados na tabela I, sendo que 28,9% dos pacientes não apresentavam alterações na EDA.

Tabela I. Prevalência dos achados endoscópicos (IC a 95%).

<i>Achados endoscópicos</i>	<i>Prevalência</i>
<i>Gastropatia <u>eritematosa</u></i>	37,2%
<i>Gastropatia <u>erosiva</u></i>	16,5%
<i>Sugestivo de Gastropatia <u>atrófica</u></i>	12,8%
<i>Gastropatia <u>micronodular/nodular</u></i>	2,6%
<i><u>Pólipos gástricos</u></i>	1,9%
<i>Gastropatia <u>úlcer-erosiva</u></i>	0,8%
<i><u>Doença ulcerosa péptica</u></i>	0,8%

No que diz respeito aos resultados obtidos com o exame histológico, verificou-se apenas a presença de condições pré-malignas, nomeadamente atrofia e metaplasia intestinal, não tendo sido encontrada nenhuma lesão pré-maligna. A prevalência destas

condições é apresentada na tabela II. Além disso, constatou-se que 66,4% dos pacientes apresentavam características compatíveis com o diagnóstico de gastrite crônica e ainda que 5,5% não apresentava qualquer alteração.

Tabela II. Prevalência de condições pré-malignas (IC a 95%).

<i>Condições Pré-malignas</i>	<i>Prevalência</i>
<u><i>Atrofia</i></u>	16,2%
<i>Do antro</i>	8,7%
<i>Do corpo</i>	1,2%
<i>Extensa</i>	4,7%
<u><i>Metaplasia Intestinal</i></u>	13,4%
<i>Do antro</i>	8,3%
<i>Do corpo</i>	2,0%
<i>Extensa</i>	3,2%

O cruzamento dos dados relativos à infecção pelo *H. pylori* com os resultados obtidos no exame histológico estão expostos na tabela III, em termos de número de casos.

Tabela III. Tabela cruzada com infecção pelo *H. pylori* e resultado do exame histológico, em número de casos. A1, Gastrite crônica; A2, Atrofia do antro; A3, Atrofia do corpo; A4, Atrofia extensa; A5, Metaplasia do antro; A6, Metaplasia do corpo; A7, Metaplasia extensa.

	<i>A1</i>	<i>A2</i>	<i>A3</i>	<i>A4</i>	<i>A5</i>	<i>A6</i>	<i>A7</i>
<i>Infeção H. pylori +</i>	98	16	1	8	13	3	1
<i>Infeção H. pylori -</i>	59	6	2	3	8	2	6

A figura 1 representa a proporção de pacientes com gastrite crônica, atrofia e metaplasia intestinal, de acordo com as três categorias etárias. No grupo de pacientes com idade inferior a 30 anos, verificou-se que a prevalência da gastrite crônica, atrofia e metaplasia intestinal foi de 79,3%, 3,4%, 6,9%, respectivamente. Já no grupo etário seguinte, dos 30 aos 50 anos, encontraram-se os seguintes valores, 65,6%, 15,9% e 12,1%. Por último, para os participantes com idade superior a 50 anos, a gastrite crônica atingiu 62,7%, a atrofia 16,4% e a metaplasia 19,4%.

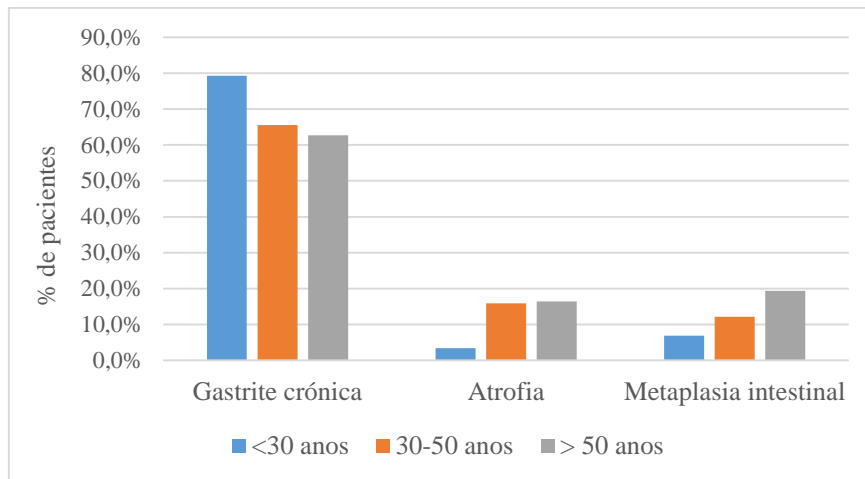


Figura 1. Proporção de pacientes com gastrite crónica, atrofia e metaplasia intestinal de acordo com as categorias de idade (IC a 95%).

Uma Regressão Logística Univariada foi efetuada entre a idade de cada paciente e as alterações encontradas ao exame histológico, tendo sido encontrada evidência estatística ($p < 0,05$) para o diagnóstico “sem alteração” ($p = 0,043$) e para a metaplasia extensa ($p = 0,013$), com um valor de $\text{Exp}(B)$ para a última superior a 1 (1,107).

Quanto ao tipo de cirurgia proposto ou realizado, constatou-se que 46,8% foram submetidos a BGYR; 22,3% aguardavam realização de BYGR; 1,9% realizaram gastrectomia vertical (*sleeve*); e 21,5% encontravam-se em processo de avaliação. Dentro do primeiro grupo, no período pré-operatório, 5 doentes apresentavam alterações de atrofia extensa e 4 alterações de metaplasia extensa. Naqueles para os quais o BGYR estava previsto, verificou-se que 3 pacientes apresentavam de atrofia extensa e em igual número metaplasia extensa. Por fim, dos 5 doentes submetidos a gastrectomia vertical, 2 apresentavam gastrite crónica, 1 metaplasia do antro e os 2 deles não apresentavam qualquer alteração.

DISCUSSÃO

A amostra apresenta uma distribuição alargada no que diz respeito à idade dos participantes, sendo desigual em termos de género, com uma proporção entre o sexo masculino e feminino de 1:3,6.

A elevada prevalência da infeção por *H. pylori* (59%), quer o valor global quer o valor encontrado para cada um dos três grupos etários, está de acordo com o valor expectável para uma população onde o risco de cancro gástrico é elevado.⁴ Afinal,

Portugal é dos países da Europa Ocidental com o maior número de casos de cancro gástrico, com o dobro da mortalidade da União Europeia.¹

Através da análise da tabela III, na linha correspondente à infeção positiva, pode verificar-se que à medida que as alterações da mucosa vão evoluindo na cascata da carcinogénese, desde a gastrite crónica (98 pacientes), passando pela atrofia extensa (8 pacientes) e, por fim, alcançando a metaplasia extensa (1 paciente), torna-se cada vez menor o número de indivíduos infetados pelo *H. pylori*. Tal deve-se ao facto destas condições criarem um ambiente inóspito à proliferação bacteriana, que assim promove a erradicação natural do microrganismo.^{4, 18} No âmbito da avaliação desta variável, é importante mencionar o facto de que o grupo com resultado negativo engloba um grupo de pacientes que não foi submetido a um estudo adicional (teste respiratório ou serologia), após a obtenção de um resultado negativo na biópsia, por motivo desconhecido, podendo traduzir-se em falsos negativos.

Quanto à frequência do tabagismo no presente estudo, foi atingido um valor de 25,4%. No entanto, devido ao grande número de *missings* (124 pacientes) encontrados para esta variável, este resultado pode não traduzir a realidade da população em estudo. Hoje em dia, cerca de 18% dos casos de cancro gástrico são atribuídos ao tabaco.¹ Sabe-se também que os hábitos tabágicos se correlacionam positivamente com a infeção por *H. pylori*, podendo esta atuar como fator confundidor na interpretação do papel etiológico do tabagismo no cancro gástrico.⁴

A exposição aos fatores ambientais assume um papel determinante na etiologia do adenocarcinoma do subtipo intestinal, mas, tal como noutras neoplasias, a interação genética e ambiental é o centro da patogénese desta condição maligna.^{1,4,5} Aproximadamente 10% das neoplasias gástricas apresentam agregação familiar, sendo que a maioria está relacionada com este subtipo.^{1,7} Neste sentido, foi avaliada a presença de história familiar de cancro gástrico neste grupo amostral. O valor encontrado foi de 28,6%, sendo relativamente elevado, porque apenas se obteve informação relativa a este parâmetro em 28 pacientes, o que significa que estamos perante um viés de seleção. Note-se que a existência de história familiar em parentes de primeiro grau confere um risco duas a três vezes superior de desenvolver esta neoplasia, podendo este estar aumentado até 10 vezes se mais do que um familiar for afetado.^{1,7} González et al¹⁸ consideram que a probabilidade de desenvolver cancro gástrico está forte e significativamente associada à história familiar.

Relativamente aos achados do exame endoscópico, constatou-se que a nodularidade, nomeadamente a do antro, parece ser o único achado endoscópico com elevado valor preditivo positivo (>90%) para infeção por *H. pylori*, embora esteja presente numa minoria dos pacientes, como se verificou no presente estudo (2,6%, Tabela I).⁷ Além desta, a presença de pólipos gástricos, incluindo os hiperplásicos, encontrados em 1,9% (Tabela I) dos pacientes sob investigação, está associada a um aumento leve do risco de desenvolver cancro gástrico.^{3,7,19} Em vários estudos, verificou-se que a prevalência dos pólipos gástricos variou entre os 0,7% e os 5%.¹⁹

A prevalência da gastrite crónica nesta população atingiu um valor significativamente elevado, de 66,4%, valor idêntico ao encontrado para a infeção pelo *H. pylori*. Considerando que o *H. pylori* é o principal fator de risco para o desenvolvimento do cancro gástrico, sendo necessário ao início do processo de carcinogénese, e que a cascata começa pelo surgimento de uma condição inflamatória, provavelmente a maioria dos casos de gastrite crónica na amostra em estudo têm como fator etiológico a infeção por esta bactéria. Com efeito, a gastrite crónica associada a este microrganismo é uma das condições inflamatórias crónicas mais comuns no ser humano, afetando cerca de dois terços da população mundial.¹ Sendo assim, a erradicação deste microrganismo deverá ser considerada nas populações de alto risco, mesmo na ausência de lesões pré-cancerosas.⁸⁻¹⁰

Analisando agora as condições pré-malignas (Tabela II), verificou-se uma prevalência global ligeiramente superior da atrofia (16,2%) em relação à metaplasia (13,4%). Segundo De Moura et al²⁰, a prevalência da metaplasia intestinal, em pacientes submetidos a EDA em contexto pré-operatório de BGYR, foi de 11%, enquanto Azagury et al²¹ encontraram um valor de 9% para mesma condição, valores estes que se aproximam dos da população em análise. O maior número de casos, tanto para a atrofia como para a metaplasia, foram as alterações restritas ao antro, com 8,7% na primeira e 8,3% na segunda. Num estudo realizado na China, verificou-se que a distribuição anatómica da gastrite atrófica, da metaplasia intestinal e da displasia era semelhante, e mais frequente no antro, local onde era também mais comum o cancro gástrico.^{22,23} No mesmo estudo, constatou-se que 44,8% dos participantes apresentavam gastrite atrófica, 33% metaplasia intestinal e 20,1% displasia, após realização de uma EDA de rastreio.²² De acordo com alguns autores²⁴⁻²⁶, a prevalência global de alterações relevantes, em contexto pré-operatório de cirurgia bariátrica, varia entre 61,5% e 91%.

Por sua vez, no presente trabalho, a atrofia e a metaplasia extensas foram encontradas em 4,7% e 3,2% dos pacientes, respetivamente. Estes valores merecem atenção particular, já que o risco de progressão para cancro gástrico é proporcional à extensão da alteração.^{1,7} Além disso, quanto mais avançada estiver a alteração, na cascata da carcinogénese, maior será o risco de desenvolver cancro gástrico. Numa população ocidental, num período de 5 anos de follow-up, verificou-se que a incidência anual de cancro gástrico foi de 0,1% em pacientes com atrofia gástrica, 0,25% com metaplasia intestinal, 0,6% com displasia leve a moderada e 6% com displasia severa.² Um estudo realizado na Suécia, com uma população de baixo risco, constatou que 1 em cada 85 indivíduos com gastrite, 1 em 50 com gastrite atrófica, 1 em 39 com metaplasia intestinal e 1 em 19 com displasia vão desenvolver cancro gástrico, num período de 20 anos a partir do momento do diagnóstico.⁶

Como se verifica na figura 1, a prevalência da gastrite crónica apresenta uma tendência para diminuir com o avançar da idade. Por outro lado, a atrofia e a metaplasia intestinal, evoluem no sentido contrário, com os valores mais altos, 16,4% e 19,4% respetivamente, a serem atingidos no grupo etário com mais de 50 anos. No Japão, em pacientes submetidos a EDA devido a sintomas gastrointestinais, foi diagnosticada metaplasia intestinal em mais de 50% dos casos, sendo esta mais frequente numa idade mais avançada.²⁷ Através da Regressão Logística Univariada efetuada no sentido de avaliar a relação entre a idade e as alterações pré-malignas, pode concluir-se que existe não só uma associação ($p < 0,05$) entre a idade ao diagnóstico e a presença de metaplasia extensa, como pode mesmo afirmar-se que a primeira é um fator de risco ($\text{Exp}(B) > 1$) para o desenvolvimento da segunda, corroborando o facto de o adenocarcinoma do tipo intestinal ser mais comum numa faixa etária mais avançada.

Em último lugar, relativamente ao procedimento cirúrgico, os doentes que importa discutir são os que apresentaram, no exame histológico, alterações clinicamente significativas e, ainda assim, foram submetidos a BGYR ou para os quais o mesmo está previsto, na medida em que são os pacientes cujo risco de progressão para adenocarcinoma é consideravelmente superior. Este procedimento torna inacessível a porção de estômago remanescente, via endoscópica convencional ou através de técnicas radiográficas, o que impede a vigilância das alterações pré-cancerosas e, consequentemente, condiciona um atraso no diagnóstico de uma eventual neoplasia gástrica maligna.^{16,17} Sendo assim, é fundamental procurar alternativas para o

seguimento destes doentes ou, optar por uma técnica cirúrgica que possibilite o acesso à cavidade gástrica. Relativamente à primeira hipótese, hoje em dia existem já alguns meios complementares de diagnóstico (MCD) para contornar este obstáculo, nomeadamente através colocação de um tubo de gastrostomia aquando da realização do BGYR, técnicas radiográficas que envolvem a injeção percutânea de contraste, a endoscopia retrógrada, a endoscopia virtual (EV), a endoscopia de duplo-balão (EDB), entre outros.^{17,29-32} Todos eles apresentam as suas vantagens e desvantagens, sendo necessário investigar qual deles é o método mais simples, seguro e fidedigno. A gastrectomia subtotal aquando da realização do BGYR elimina a necessidade de vigiar a porção de estômago remanescente e surge como uma possibilidade nos doentes que apresentam alterações pré-malignas com um elevado risco de evoluir para cancro gástrico.^{26,30,32,33} Quando se considera que uma técnica cirúrgica distinta é a melhor opção para o doente, a banda gástrica ajustável, a gastroplastia vertical em banda e a gastrectomia vertical são procedimentos que permitem o estudo e monitorização do trato digestivo superior, inclusivé do estômago.²⁸

Na população em estudo, 5 pacientes com atrofia extensa e 4 com metaplasia extensa foram submetidos a BGYR. Para estes, existem duas opções, a utilização de uma técnica de vigilância com elevada acuidade que permita o acesso à porção de estômago remanescente ou a realização de uma gastrectomia subtotal. Quanto ao grupo de pacientes que ainda não realizou o BGYR, que inclui 3 casos de atrofia extensa e 3 de metaplasia extensa, devem ser tidas em consideração as várias hipóteses. Em primeiro lugar, pode considerar-se a alteração do plano cirúrgico, sem esquecer os resultados alcançados com o BGYR na perda ponderal, nas comorbilidades associadas à obesidade e na qualidade de vida dos doentes; deve colocar-se também a alternativa da gastrectomia subtotal aquando da realização do BGYR; e, por último, a realização do BGYR desde que assegurada a vigilância das alterações pré-cancerosas. No que diz respeito à gastrectomia vertical, que é um procedimento cirúrgico que permite a avaliação da cavidade gástrica pós cirurgia, mesmo o doente que apresentava a alteração de metaplasia do antro, continua a poder ser vigiado através da endoscopia convencional, não sendo necessário outro tipo de intervenção. Finalmente, em relação aos doentes que se encontravam na fase de avaliação, é necessário que cada caso seja avaliado cuidadosamente.

O estudo foi limitado aos pacientes que realizaram EDA com biópsias em contexto pré-operatório de tratamento cirúrgico da obesidade. Sendo assim, este grupo pode diferir da população geral em diversos aspetos e os achados não podem ser prontamente generalizados. A colheita dos dados, como mencionado na secção da metodologia, foi efetuada através do acesso ao PCE. Apesar de o responsável pela mesma ter sido exclusivamente um investigador, não se pode descartar a possibilidade de erros de leitura e de registo da informação. Outro eventual erro a considerar é o de amostragem. Uma vez que as alterações pré-malignas podem assumir aspetos endoscópicos variados, desde lesões deprimidas a elevadas, mas também lesões planas, de difícil visualização, por vezes de pequenas dimensões ou multifocais, existe o risco de resultados falsos negativos.¹¹ Com efeito, a atrofia e a metaplasia intestinal são, na maioria dos casos, diagnosticadas em biópsias ao acaso.² Uma vez que as endoscopias foram realizadas por diversos operadores e as biópsias foram analisadas por diferentes anatomopatologistas, ainda que provenientes do mesmo laboratório, a variação inter-observador e, também intra-observador, deve ser considerada como uma limitação do presente estudo.

O cancro gástrico assume um papel relevante a nível mundial, e particularmente em Portugal, tendo uma sobrevida aos 5 anos, nos países desenvolvidos, de somente 15%. Uma vez que esta neoplasia, de uma forma geral, condiciona sintomas já numa fase avançada da doença, é fundamental o diagnóstico precoce das alterações pré-malignas e, conseqüentemente, a sua vigilância, para que a terapêutica seja instituída atempadamente.¹ O tratamento cirúrgico da obesidade, especificamente o BGYR, é uma barreira no seguimento destas alterações, sendo deste modo importante aprofundar o conhecimento científico nesta área, sobretudo no que diz respeito às técnicas disponíveis para ultrapassar este entrave, já que, em termos de cirurgia bariátrica, este é o procedimento com melhores taxas de sucesso.

REFERÊNCIAS

¹Marcos-Pinto R, Areia M, Pimentel-Nunes P et al. (2013) Neoplasias Gástricas. In: Gastrenterologia fundamental (Figueiredo PN, Matos L, ed), pp135-147. Lisboa: Lidel.

²de Vries AC, Looman CWN, van Grieken NCT, et al. (2008) Gastric Cancer Risk in Patients With Premalignant Gastric Lesions: A Nationwide Cohort Study in the Netherlands. *Gastroenterology* 134:945-952.

³Rugge M, Fassan M, Graham DY (2015) Epidemiology of Gastric Cancer. In: *Gastric Cancer, Principles and Practice* (Strong VE, ed), pp23-34. Switzerland: Springer International Publishing.

⁴Kelley JR, Duggan JM (2003) Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol* 56:1-9.

⁵Fornan D, Burley VJ (2006) Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 20:633-649.

⁶Song H, Ekheden IG, Zheng Z et al. (2015) Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ* 351:h3867.

⁷Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC et al. (2012) Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSO), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 44:74-94.

⁸Wong BC, Lam SK, Wong WM et al. (2004) *Helicobacter pylori* Eradication to Prevent Gastric Cancer in a High-Risk Region of China, A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 291:187-194.

⁹Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. (2012) Management of *Helicobacter pylori* infection – the Masstricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 61:646-664.

¹⁰Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH et al. (2009) Meta-analysis: Can *Helicobacter pylori* Eradication Treatment Reduce the Risk for Gastric Cancer?. *Ann Intern Med* 151:121-128.

¹¹Pina Cabral JE (2013) Gastrites e Gastropatias. In: *Gastroenterologia fundamental* (Figueiredo PN, Matos L), pp117-126. Lisboa: Lidel.

- ¹²Sérgio A, Breda J, Correia F et al. (2005) Programa Nacional de Combate à Obesidade. Direção-Geral da Saúde, Divisão de Doenças Genéticas, Crónicas e Geriátricas.
- ¹³Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD et al. (2015) Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2011-2014. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention No.219.
- ¹⁴Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E et al. (2004) Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA 292:1724-1737.
- ¹⁵Bult MJF, van Dalen T, Muller AF (2008) Surgical treatment of obesity. Eur J Endocrinol 158:135-145.
- ¹⁶Needleman JB, Happel LC (2008) Bariatric Surgery: Choosing the Optimal Procedure. Surg Clin North Am 88:991-1007.
- ¹⁷Sundbom M, Nyman R, Hedenström H et al. (2001) Investigation of the Excluded Stomach after Roux-en-Y Gastric Bypass. Obes Surg 11:25-27.
- ¹⁸González CA, Liso JMR, Pardo ML et al. (2010) Gastric cancer occurrence in preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high risk area in Spain. Int. J. Cancer 127:2654-2660.
- ¹⁹Raghavendra RS, Kini D (2012) Benign, Premalignant and Malignant Lesions Encountered in Bariatric Surgery. JSLS 16:360-372.
- ²⁰de Moura AA, Cotrim HP, Santos AS, et al. (2008) Preoperative upper gastrointestinal endoscopy in obese patients undergoing bariatric surgery: is it necessary? Surg Obes Relat Dis 4:144–149.
- ²¹Azagury D, Dumonceau JM, Morel P, et al. (2006) Preoperative work-up in asymptomatic patients undergoing Roux-en-Y gastric bypass: is endoscopy mandatory? Obes Surg 16:1304–1311.
- ²²You W, Blot WJ, Blot, Li Ji et al. (1993) Precancerous Gastric Lesions in a Population at High Risk of Stomach Cancer. Cancer Res 53:1317-1321.
- ²³Correa P. (1998) A Human Model of Gastric Carcinogenesis. Cancer Res 48:3554-3560.

- ²⁴Sharaf RN, Weinshel EH, Bini EJ et al. (2004) Endoscopy Plays an Important Preoperative Role in Bariatric Surgery. *Obes Surg* 14:1367-1372.
- ²⁵Zeni TM, Frantzides ZC, Mahr C (2006) Value of Preoperative Upper Endoscopy in Patients Undergoing Laparoscopic Gastric Bypass. *Obes Surg* 16:142-146.
- ²⁶Madan AK, Lanier BJ, Tichansky DS et al. (2005) Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass with Subtotal Gastrectomy. *Obes Surg* 15:1332-1335.
- ²⁷Kalo I, Tominaga S, Ito Y et al. (1990) A Comparative Case-Control Analysis of Stomach Cancer and Atrophic Gastritis. *Cancer Res* 50:6559-6564.
- ²⁸Escalona A, Guzmán S, Ibáñez L et al. (2005) Gastric Cancer after Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg* 15:423-427.
- ²⁹Khitin L, Roses RE, Birkett DH (2003) Cancer in the Gastric Remnant after Gastric Bypass: A Case Report. *Current Surgery* 60:521-523.
- ³⁰Harper JL, Beech D, Tichansky DS et al. (2007) Cancer in the Bypassed Stomach Presenting Early after Gastric Bypass. *Obes Surg* 17:1268-1271.
- ³¹Silecchia G, Catalano C, Gentileschi P et al. (2002) Virtual Gastroduodenoscopy: A New Look at the Bypassed Stomach and Duodenum After Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass for Morbid Obesity. *Obes Surg* 12:39-48
- ³²Voellinger DC, Inabnet WB (2002) Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass with Remnant Gastrectomy for Focal Intestinal Metaplasia of the Gastric Antrum. *Obes Surg* 12:695-698.
- ³³Tagaya N, Kasama K, Inamine S et al. (2007) Evaluation of the Excluded Stomach by Double-Ballon Endoscopy after Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass. *Obes Surg* 17:1165-1170.